

SINTERED TYPE BONE FILLER CONTAINING LIVING BODY ABSORBABLE HIGH POLYMER

Patent Number: JP7008547
 Publication date: 1995-01-13
 Inventor(s): FUTAKI KOJI; others: 05
 Applicant(s): ASAHI OPTICAL CO LTD; others: 01
 Requested Patent: ☐ JP7008547
 Application Number: JP19930158786 19930629
 Priority Number(s):
 IPC Classification: A61L27/00; A61K6/033
 EC Classification:
 Equivalents: JP3315761B2

Abstract

PURPOSE:To provide a sintered type bone filler excellent in strength, toughness and workability which can gradually release a physiologically active material.

CONSTITUTION:A sintered type bone filler containing living body absorbable high polymer is characterized by impregnating a porous calcium phosphate compound sintered body block having a Ca/P ratio of 1.3-1.8, a porosity of 0.1-70%, a specific surface area of 0.1-50m²/g and a pore diameter of 1nm-10μm with a living body absorbable high polymer material.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-8547

(43)公開日 平成7年(1995)1月13日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	J	7252-4C		
	M	7252-4C		
A 6 1 K 6/033		7019-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平5-158786

(22)出願日 平成5年(1993)6月29日

(71)出願人 000000527

旭光学工業株式会社
東京都板橋区前野町2丁目36番9号

(71)出願人 000003126

三井東圧化学株式会社
東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 二木 宏治

東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光
学工業株式会社内

(72)発明者 西尾 孝

東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光
学工業株式会社内

(74)代理人 弁理士 三浦 邦夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材

(57)【要約】

【目的】 強度、靱性及び加工性に優れた焼結型骨補填材及び生体内で生理活性物質を徐々に放出しうる焼結型骨補填材を提供すること

【構成】 Ca/P比1.3~1.8、気孔率0.1~70%、比表面積0.1~5.0m²/g及び細孔径1nm~10μmの連通気孔を有する多孔質リン酸カルシウム系化合物焼結体ブロックに生体吸収性高分子物質を含浸させたことを特徴とする生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 Ca/P 比 1.3~1.8、気孔率 0.1~70%、比表面積 $0.1\sim 50\text{ m}^2/\text{g}$ 及び細孔径 $1\text{ nm}\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ の連通気孔を有する多孔質リン酸カルシウム系化合物焼結体ブロックに生体吸収性高分子物質を含浸させたことを特徴とする生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材。

【請求項 2】 生体吸収性高分子物質がポリペプチド、ポリグリコシド、ポリエステル、ポリホスフェート等の天然生体吸収性高分子物質又はポリペプチド、ポリエステル、ポリ酸無水物、ポリカーボネート、ポリ- α -シアノアクリレート等の合成生体吸収性高分子物質である請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材。

【請求項 3】 生体吸収性高分子物質が乳酸-グリコール酸共重合体である請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材。

【請求項 4】 生体吸収性高分子物質に生理活性物質を添加混合した請求項 2 又は 3 記載の生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材。

【請求項 5】 含浸を減圧下に行って得た請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、骨欠損部の補填に有用な生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材に関する。

【0002】

【従来技術及びその問題点】 リン酸カルシウム系化合物の焼結体は、歯や骨の主成分と近似しており、骨との親和性や材料安定性に優れるとともに、多孔質焼結体の場合には、その気孔内に骨進入が可能であるため、歯科材料や骨補填材として繁用されてきた。しかしながら、従来の焼結型リン酸カルシウム骨補填材は、靱性及び加工性に劣るものであった。一方、リン酸カルシウム系化合物の多孔質焼結体顆粒の孔内に薬剤を含有する薬剤徐放性顆粒が提案されている。このものは、体内で応力がありかからない部分であれば、骨補填材としても利用することができるが、強度を必要とする部分には使用することができないという問題点があった。

【0003】

【発明の目的】 本発明は、上記従来技術の問題点を解消し、強度、靱性及び加工性に優れた焼結型骨補填材及び生体内で生理活性物質を徐々に放出しうる焼結型骨補填材を提供することを目的とする。

【0004】 本発明は、特定の特性を有する多孔質リン酸カルシウム焼結体ブロックと生体吸収性高分子を用いることによって上記目的を達成したものである。すなわち、本発明の焼結型骨補填材は、 Ca/P 比 1.3~1.8、気孔率 0.1~70%、比表面積 $0.1\sim 50\text{ m}^2/\text{g}$ 及び細孔径 $1\text{ nm}\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ の連通気孔を有する多孔質リン酸カルシウム系化合物焼結体ブロックに生

2

体吸収性高分子物質を含浸させたことを特徴とする。

【0005】 本発明の焼結型骨補填材は、上記のように多孔質リン酸カルシウム系化合物焼結体ブロックを基体とするものである。原料として用いるリン酸カルシウム系化合物は、 Ca/P 比 1.3~1.8 のリン酸カルシウム系化合物であれば、特に制限はなく、 Ca/P 比が 1.35~1.75 のものが好ましく、 Ca/P 比が 1.4~1.7 のものがより好ましい。例えば、ハイドロキシアパタイト、フッ素アパタイトなどの各種アパタイト、 α -及び β -リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウムなどが挙げられる。焼結体ブロックは、上記のようなリン酸カルシウム系化合物のうちの 1 種以上を含むものであってよい。本発明に用いる多孔質焼結体ブロックは、例えば、過酸化水素などの発泡剤を用いる方法や加熱により消失する物質の粒子と混合して造粒し、加熱して多孔質化する方法など、自体公知の方法により製造することができる。本発明に用いる多孔質リン酸カルシウム系化合物焼結体ブロックは、 $200\sim 1400^\circ\text{C}$ 、好ましくは $500\sim 1300^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $700\sim 1200^\circ\text{C}$ の温度で焼成したものである。 200°C 未満であると、粒子の結合が弱く、生体吸収性高分子での含浸過程などで崩れてしまい、使用に耐えなくなる。一方、焼成温度が 1400°C を超えると、ハイドロキシアパタイトなど、リン酸カルシウム系化合物の分解が起こり、好ましくない。

【0006】 本発明に用いる多孔質焼結体ブロックは、気孔率 0.1~70% であることを必要とする。気孔率が 0.1% 未満では、生体吸収性高分子物質の付着量が少なすぎ、靱性、加工性などの向上という本発明の目的が達成されず、70% を超えると、強度が弱くなり、使用に耐えなくなる。気孔率が 1~60% の焼結体が好ましく、10~50% の焼結体はより好ましい。さらに、その比表面積は、 $0.1\sim 50\text{ m}^2/\text{g}$ であることを必要とする。比表面積が $0.1\text{ m}^2/\text{g}$ 未満であると、生体吸収性高分子物質の付着する表面積が小さすぎるため、生体吸収性高分子物質の付着量が少なく、目的の効果が十分に得られず、 $50\text{ m}^2/\text{g}$ を超えると、強度が弱くなり、使用に耐えなくなる。比表面積は好ましくは $1\sim 40\text{ m}^2/\text{g}$ 、より好ましくは $10\sim 30\text{ m}^2/\text{g}$ である。

【0007】 本発明に用いる多孔質焼結体は、生体吸収性高分子物質や後記の生理活性物質の保持能力の観点から $1\text{ nm}\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ の細孔径を有するものとするのが好ましく、 $10\text{ nm}\sim 8\text{ }\mu\text{m}$ の細孔径を有するのがより好ましく、 $50\text{ nm}\sim 5\text{ }\mu\text{m}$ の細孔径を有するのが最も好ましい。細孔径が 1 nm 未満であると、生体吸収性高分子物質が孔内に浸透することができず、 $10\text{ }\mu\text{m}$ を超えると、生体吸収性高分子物質が孔内に保持され難くなるので好ましくない。

【0008】 本発明の骨補填材は、上記のような多孔質

リン酸カルシウム系化合物の焼結体ブロックに生体吸収性高分子物質を含浸させたものである。ここで、生体吸収性高分子物質としては、生体内で分解吸収されるものであれば、特に制限はなく、天然又は合成の各種のものを使用することができる。天然生体吸収性高分子物質としては、例えば、コラーゲン、ゼラチン、フィブリン、アルブミン等のポリペプチド、デンプン、ヒアルロン酸、キチン、デキストラン等のポリグリコシド、ポリβ-ヒドロキシブチレート等のポリエステル、核酸等のポリホスフェートなどが挙げられる。また、合成の生体吸収性高分子物質としては、例えば、ポリグルタミン酸等のポリペプチド、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリリンゴ酸、ポリラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体等のポリエステル、ポリ(テレフタル酸-セバシン酸無水物)等のポリ酸無水物、ポリ(オキシカルボニルオキシエチレン)等のポリカーボネート、ポリ(イソブチルシアノアクリレート)等のポリ-α-シアノアクリレートなどが挙げられる。これらの生体吸収性高分子物質は、単独で又は2種以上の組合せで使用することができ、生体内での分解吸収速度などを考慮して適宜選択すればよい。

【0009】焼結体ブロックの生体吸収性高分子物質による含浸は、その高分子物質が液体である場合には、そのままあるいは希釈剤で希釈した含浸液に浸漬することによって行われ、固体である場合には、加熱溶解した溶液に浸漬するか、又は生体吸収性高分子物質を適切な溶剤に溶解又は懸濁した含浸液に浸漬することによって行われる。また、いずれの場合でも、含浸を減圧下に行うことによって、焼結体ブロックの中心部まで迅速に生体吸収性高分子物質を含浸させることができる。含浸液に浸漬する場合には、これらの濃度は、焼結体ブロックに付着させたい生体吸収性高分子物質の量に応じて適宜選定することができる。一般に、焼結体ブロックへの生体吸収性高分子の付着量は、5~90重量%であるのが好ましい。この付着量が5重量%未満であると高分子を付着した効果がほとんど見られずまた90重量%を超えると、焼結体ブロックへの付着が困難となる。

【0010】本発明においては、上記のようにして生体吸収性高分子を含浸した焼結体ブロックを乾燥する。乾燥は、常法で、例えば加熱又は凍結乾燥法により行うことができる。加熱乾燥は、含浸焼結体ブロックを高温乾燥機内で100℃以下で行うことができる。

【0011】上記のように生体吸収性高分子物質で含浸することによって得られる焼結体ブロックは、その孔内及び外表面に生体吸収性高分子物質を有するものとなり、強度、靱性及び加工性が著しく向上する。したがって、焼結体ブロックを骨欠損部の形状に適切に加工して埋入することができ、高分子物質が生体内で分解吸収された後、その孔内に骨進入が行われ、骨との有効な生着が可能となる。生体吸収性高分子物質の分解吸収速度を

考慮して、使用する生体吸収性高分子物質を選択することにより孔の形成時期を調整することができる。

【0012】本発明の焼結体骨補填材においては、さらに、生体吸収性高分子物質と一緒に生理活性物質を含浸させ、生体吸収性高分子物質が生体内で分解吸収されるに伴って生理活性物質を徐々に放出させることができる。この場合、多孔質焼結体のブロックの気孔率、比表面積及び細孔径並びに生体吸収性高分子物質の種類を適宜、選択することによって生理活性物質の徐放効果を制御することができる。使用しうる生理活性物質としては、例えば、抗生物質、抗癌剤、抗腫瘍剤、骨形成因子、骨増殖因子などが挙げられる。

【0013】

【実施例】

実施例1

公知の湿式合成法でハイドロキシアパタイトスラリーを合成し、このアパタイトスラリーを噴霧乾燥してハイドロキシアパタイト粉末を得た。得られたハイドロキシアパタイト粉末100gに、粉末卵白アルブミン50gと水300gを添加し、ハンドミキサーで約10分間混練及び泡立てを行った。これをポリ容器に入れ、80℃の乾燥器中で一昼夜乾燥して多孔質乾燥体を得た。これを焼成後の形状が35×25×7mmになるように加工し、1000℃で3時間焼成して、Ca/P比1.67、気孔率55%、比表面積20m²/g、細孔径2.0μmのハイドロキシアパタイトブロックを得た。

【0014】また、DL-乳酸単位52モル%とグリコール酸単位48モル%とからなる乳酸-グリコール酸共重合体(分子量45,000)300gを、500mlのビーカーに取り、窒素置換した加熱乾燥器内で180℃に加熱した。3時間後、溶解した共重合体中に、予め作製したハイドロキシアパタイトブロックを浸漬した。乾燥器内を徐々に減圧にしていくと、ハイドロキシアパタイトの表面から無数の気泡が発生し、気孔内に含まれていた空気が排除されるとともにブロック表面ばかりでなく、ブロック内部の気孔内にまで乳酸-グリコール酸共重合体を浸透させることができた。乾燥機内を最終的に5mmHg程度まで減圧して2時間保持し、気泡の発生がなくなったことを確認した後、取り出し、乳酸-グリコール酸共重合体含有アパタイトブロックを得た。

【0015】実施例2

含浸を大気圧で行った以外は、実施例1と同様にして乳酸-グリコール酸共重合体含有アパタイトブロックを得た。このブロックでは、乳酸-グリコール酸共重合体は表面付近にのみ付着していた。

【0016】上記実施例1及び2で得られた乳酸-グリコール酸共重合体含有アパタイトブロックについて(試料各5個について)、3点曲げ強度及び圧縮強度を測定し、結果を表1に示す。

【0017】比較例

実施例 1 で作成したハイドロキシアパタイトブロックで
あって、生体吸収性高分子を含浸していないものの 3 点
曲げ強度を測定し、結果を表 1 に示す。 * 【0018】
【表 1】

	3 点曲げ強度 (kgf/cm ²)	圧縮強度 (kgf/cm ²)
実施例 1	231.0	278.1
実施例 2	124.4	99.6
比較例	90.0	—

【0019】表 1 の結果から明らかとなり、本発明による生体吸収性高分子含有焼結型骨補填材は、優れた 3 点曲げ強度及び圧縮強度を有する。

【0020】

【発明の効果】本発明の焼結型骨補填材は、生体吸収性高分子物質を含むため、従来の焼結型のものと比べて強度、靱性及び加工性が著しく向上し、例えば、セルフタッパによるネジ止めが可能となるほどである。また、その高分子物質の分解吸収に伴って、焼結体内部に骨進入

が可能な連通気孔が再生される。さらに、生体吸収性高分子物質に各種の生理活性物質を混合しておくことによって、その生体吸収性高分子物質の分解吸収に伴い、生理活性物質が徐々に放出される。したがって、本発明の骨補填材は、骨進入が可能で、強度、靱性及び加工性に優れた骨補填材であるとともに、例えば、骨形成因子等を徐放することにより術後早期の骨との生着を期待できるなど、局所に生理活性物質の作用を集中・持続させうる徐放性薬剤の機能をも発揮することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 滋野 桂子
東京都板橋区前野町 2 丁目 36 番 9 号 旭光
学工業株式会社内

(72)発明者 小野 一郎
福島県福島市大森字堂の前 23 医大公舎 B-
2

(72)発明者 篠田 法正
愛知県名古屋市南区丹後通 2 丁目 1 番地
三井東圧化学株式会社内

(72)発明者 太田黒 政三
愛知県名古屋市南区丹後通 2 丁目 1 番地
三井東圧化学株式会社内